

Skp2 与肿瘤

郭学海

(开滦总医院林西医院, 河北唐山 063100)

【摘要】肿瘤的主要病因是细胞周期调控机制紊乱。Skp2 能特异性结合磷酸化的蛋白及泛素华 p27^{Kip1}, 使肿瘤细胞在 G-S 期调控过程中发生紊乱。随着其与肿瘤的发生、发展及预后关系不断研究, Skp2 即可能成为独立的预后指标和新的治疗靶点。基于此, 探讨 Skp2 在肿瘤中的生物学作用、Skp2 与肿瘤的相关性, 成为诊治肿瘤的良好基础, 以 Skp2 为靶点的抗癌治疗将会是治疗肿瘤的重要突破。

【关键词】Skp2; 肿瘤; 关系; 进展

泛素-蛋白酶体系 (UPS) 由超过 1000 个蛋白质组成, 作为细胞内蛋白质降解的主要途径 (见图 1), 在细胞周期调控、细胞内信号传导、基因转录、代谢调控、免疫监视等基本细胞生命过程中起关键作用, 涉及许多重要的生理过程和许多疾病的发病机制。UPS 是由泛素、泛素活化酶 (E1)、泛素结合酶 (E2)、多功能泛素连接酶 (E3) 及蛋白酶体组成的降解系统。Skp2 通过调控多种靶蛋白的泛素化降解而与细胞周期从而影响肿瘤的发生、发展和预后。本研究主要对 Skp2 的生物学作用及其在恶性肿瘤中发生、发展的最新进展进行探讨。

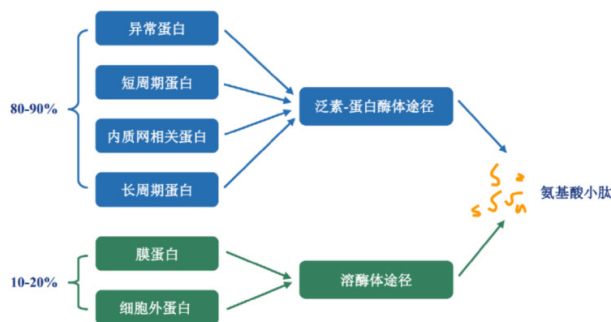


图 1 细胞中蛋白质的降解

1 Skp2 的发现及结构

Skp2 能够影响处于 S 期 CyclinA-CDK2 所形成的复合物的活性, 且该复合物完成其激酶相应功能时必须依赖于 Skp2, 故称 Skp2 为 S 期激酶相关蛋白 2 (Skp2)。Skp2 定位于 5p13, 编码的蛋白质由 436 个氨基酸组成, 分子质量为 45ku, 即被称为 P45 蛋白。

2 Skp2 在肿瘤中的生物学作用

2.1 Skp2 参与细胞周期运转。

Skp2 蛋白作为 SCF 泛素连接酶的 F-box 蛋白, 通过特异性识别底物而靶向作用于泛素介导的细胞周期调控蛋白降解从而调节细胞周期调控, 尤其是细胞周期抑制剂 p27^{Kip1}。Skp2 在调节 p27^{Kip1} 表达以及其他细胞周期调节蛋白中的核心作用被认为在肿瘤发生中起积极作用。Skp2 水平在细胞周期的 G0/G1 期和 M 晚期 /G1 早期较低, G1/S 过渡期升高, S 期达到最高值。Skp2 可以介导 p21^{Kip1}、p57^{Kip2}、p130/pRb2、E2F1、cyclin E、hOre1、p27^{Kip1} 和 Myc 等与细胞周期相关的底物蛋白的降解, 推动细胞周期从 G 期向 S 期转换从而参与细胞周期调控。

2.2 Skp2 在肿瘤细胞衰老和代谢等方面也扮演中重要角色。

在具有异常信号的原癌或肿瘤抑制基因丧失的细胞中, Skp2 敲除可诱导细胞衰老。Skp2 是 EGF 介导的、Akt 活化的 E3 泛素连接酶。Skp2 过表达与 Akt 活化有关, Skp2 缺乏会抑制 Akt 活化, 从而使癌细胞丧失葡萄糖摄取和有氧糖酵解能力。

2.3 Skp2 有致癌活性的作用。

到目前为止, 已经在各种实体瘤或血液恶性肿瘤中研究 Skp2, 包括头颈部, 乳腺, 肺部, 肉瘤, 前列腺, 白血病骨髓瘤, 淋巴瘤, 黑色素瘤和脑癌。所有研究都将 Skp2 定义为致癌基因。Skp2 在多种肿瘤组织和肿瘤细胞异常高达, 通过抑制 Skp2 的表达, 研究其对肿瘤细胞生物学活性的影响, 了解其与细胞周期调节蛋白之间的关系, 对于揭示 Skp2 在细胞周期调控中的作用、在肿瘤的发生、发展、侵袭、转移和耐药中皆具有重要意义。

2.4 Skp2 可修复癌细胞 DNA

ATM 激酶可有效的修复 DNA 双链断裂, 而 Skp2 是激活 ATM 激酶所必需的, Skp2 与 DSB 感受器 MRN 复合物中的 NBS1 结合, 促发 NBS1 的 K63 链泛素化从而募集 ATM 到 DNA 损伤病灶并激活, 因而维持了 DNA 的同源重组修复, 保证了基因稳定性。Skp2 表达缺失时, ATM 介导的 DNA 的同源重组修复无法实现, 肿瘤细胞对电离辐射的敏感性增加的同时也提高了对化疗药的敏感性。氧自由基 (ROS) 可导致正常细胞的 DNA 双链断裂, 提高基因突变概率, 导致肿瘤发生。但 Skp2 可抑制高浓度 ROS 对肿瘤的 DNA 破坏, 确保肿瘤基因的完整性及存活率。

3 展望

Skp2 在肿瘤的发生发展中具有重要作用, 它主要通过泛素-蛋白酶体途径降解 p27, 且与 p27 呈负相关。因此, 检测 Skp2 的表达对评估肿瘤的恶性程度及预后有重要意义, 在基因水平对治愈恶性肿瘤提供有利途径, 但不同器官的不同病理具有不同意义, 且 Skp2 是否能独立的预警因子, 还需进一步研究。

参考文献:

- [1] 陶雪梅综述, 张国梁审校. Skp2 在恶性肿瘤发生发展中作用的研究进展 [J]. 天津医科大学学报, 2013, 19(1): 79-82.
- [2] 罗四维, 彭先兵, 张群, 等. Skp2 结构与肿瘤关系研究进展 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2010, 24(2): 110-112.
- [3] 孙雅静. Skp2 在恶性肿瘤的发生及治疗中的研究进展 [J]. 国际免疫学杂志, 2018, 41(5): 586-590.